

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平2-500747

⑬ 公表 平成2年(1990)3月15日

⑭ Int. Cl.

A 81 K 31/415
B/20

⑮ 特許番号

AEM
E

⑯ 庁内整理番号

7475-4C
7417-4C

⑰ 審査請求 未請求

⑱ 予備審査請求 未請求

⑲ 部門(区分) 3(2)

(全 7 頁)

⑳ 発明の名称 医薬組成物

㉑ 特 願 昭63-503931

㉒ 出 願 昭63(1988)5月4日

㉓ 翻訳文提出日 昭63(1988)12月28日

㉔ 国 際 出 願 PCT/GB88/00350

㉕ 国際公開番号 WO88/08704

㉖ 国際公開日 昭63(1988)11月17日

優先権主張 ㉗ 1987年5月8日㉘ イギリス(GB)㉙ 8710665

㉚ 発 明 者 フランス、ゴードン

イギリス国イングランド、ハートフォードシャー・エイエル6・0
エイデー、ディグスワエル、ハーマー・グリーン・レーン2番、
ウエスト・ロツジ㉛ 出 願 人 スミス・クライン・アンド・フ
レンチ・ラボラトリーズ・リミ
テッドイギリス国イングランド、ハートフォードシャー・エイエル7・1
イーワイ、ウエリン・ガーデン・シティ、マンデルス (番地の表
示なし)

㉜ 代 理 人 弁理士 青 山 蓑 外1名

㉝ 指 定 国 AU, DK, JP, KR, US

最終頁に続く

開 求 の 要 点

と形。

1. (I) レメチジンと、

(II) 黒白に水に溶ける固形希釈剤、制酸剤と速やかに加水する
水不溶性の助増剤とからなる少なくとも一部の固形製剤が顆粒であ
る制酸剤とからなることを特徴とする固形医薬組成物。2. 含まれている全制酸剤のうち少なくとも50%が、顆粒中に
含有される前記第1項の固形医薬組成物。3. 実質的に含まれている全ての制酸剤が、顆粒中に含有される
前記第2項の固形医薬組成物。4. 顆粒が、乾式顆粒化されている前記第1項～第3項いずれか
1つの組成物。5. 高水溶性固形希釈剤が、糖または糖アルコールである前記第
1項～第4項いずれか1つの組成物。6. 制酸剤に対する固形希釈剤の割合(w/w)が、約1:1か
約約8:1までの範囲にある前記第1項～第5項いずれか1つの組

7. 顆粒が、緩衝カルボキレチルセルコースである前記第1

項～第6項いずれか1つの組成物。

8. 制酸剤が、5mg当量と30mg当量の間の量にて含まれる前記

第1～第7項いずれか1つの組成物。

9. (I) レメチジンと緩衝剤とからなる顆粒であって、緩衝
剤が、レメチジンに対して約10% (w/w) の量のジメチルア
ミノエチルメタクリレートとメタクリル酸エステルのコポリマーで
ある顆粒と、(II) 水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムとからなる制酸
剤含有顆粒であって、固形希釈剤がラクトースまたはソルビトール
とラクトースの混合物で、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシ
ウムに対する希釈剤の割合(w/w)が約3:1であり、顆粒が制
酸剤含有顆粒の総重量に対して約2% (w/w) の量にて含まれて
おり、乾式顆粒化により形成された制酸剤含有顆粒とからなる組
成物。

特許平2-500747(2)

明 細 書

医 薬 組 成 物

10. 前記第1項、第4項、第5項、第7項および第8項いずれか1つに示された高水溶性固形物、制酸薬および速やかに膨化する水不溶性崩壊剤からなる顆粒。

本発明は、シメチジンと制酸薬とからなる固形錠剤投与形態およびかかる投与形の製造方法に関する。

シメチジンは、英特許明細書1397438号に記載されているヒスタミンH₂-拮抗物質である。シメチジンは、十二指腸、胃、胃腸および辺縁性潰瘍、および反流性食道炎の治療ならびに上部胃腸管の出血の危険性の高い患者の処置に有用であることが知られている。

シメチジンおよび制酸薬は、しばしば、共同投与される(例えば、ニコチールガイヤーおよびジューバウムガルトナー(H. Allgayer および G. P. Jungariner)による論文、アルツナイミッテル・ホルツシュング(Arzneim. Forsch.), 870~871頁、34, No. 8 (1984)参照)。共同投与についての原由は、制酸薬が、酸を中和することにより過剰な胃酸性度の低減からの速やかな軽減を引き

起こすのに対して、シメチジンが、新たな酸の分泌を抑制することによりさらに持続した軽減をもたらすことにある。

しかしながら、シメチジンを制酸薬、特に、水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウムと共同投与した場合、シメチジンの生物学的利用性において、しばしば、實質的な減少があることがよく知られている(アルガイヤーおよびバウムガルトナー、およびスラインベルグら(S. Leinberg et al.), ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(New England J. Medicine), 1982: 307, 400~401参照)。生物学的利用性における減少の理由はまだ明らかではないが、該問題に関連する懸念を説明する多くの証書が、文献で報告されている。例えば、アルガイヤーおよびバウムガルトナーは、生物学的利用性の減少が生じる理由を説明することはできないが、それが制酸薬によるシメチジンの結合によるものではないことを指摘している。

シメチジンと制酸薬を含有する効力のある組合せ生成物による利益は、特に、治療生に従う患者に関しては、相当であることが期

待できる。しかしながら、私達の知る限りでは、生物学的利用性の減少の問題およびその原因の理解の欠如が、今日まで、かかる生成物の開発を妨げていた。

今日、驚くべきことに、シメチジンの生物学的利用性の減少の問題が、少なくとも一部の制酸薬を、シメチジンと混合する前に、単独で、かつ特定方法にて顆粒化することによって解決できることが見いだされた。

したがって、本発明は、第1の態様において、

(1)シメチジンと、

(2)自由に水に溶ける固形崩壊剤、制酸薬および迅速に膨化する水不溶性崩壊剤からなる少なくとも一部の制酸薬が顆粒の制酸薬とからなる固形錠剤投与形を提供する。

固形投与形における全制酸薬のうち少なくとも50重量%は、前記(2)に記載されている特定方法にて顆粒化されることが好ましい。一般に、シメチジンに対する制酸薬の割合が増加するにつれて、このように顆粒化した制酸薬の割合を増加させることが望ましい。本

発明の1つの好ましい具体例では、實質的にすべての制酸剤がこのように顆粒化されていることである。

「自由に溶ける」なる語が、特定レベルの溶解度を示すことがその分野において知られており、すなわち、米国薬局方において、物質が溶液中にて10%溶液を形成しうることを意味すると定義されている。物質が、水中、少なくとも50%溶液を形成できることが好ましい。

典型的には、水に溶けやすい固形系制剤は、糖および/または糖アルコールである。

糖および糖アルコールの例は、シム-クロース、ラクトース、ソルビトール、キシリトールおよびマンニトールで、好ましい制剤はラクトース、ソルビトールおよびソルビトール/ラクトースの混合物である。

制酸剤に助する固形系制剤の割合(w/w)は、1:1ないし8:1の範囲、とりわけ、約3:1であることが好ましい。

典型的には、迅速に膨化する水-不溶性顆粒剤は、塩酸塩(例え

水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムの共乾燥ゲルから選択される。典型的制酸剤は、水酸化アルミニウムまたは水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムの混合物である。

一般に、1投与形は、5mg量と30mg量の間、好ましくは約14mg量の制酸剤を含有する。

シメチジンは、通常、投与形当たり、50mgから800mgの量含まれており、典型的には、投与形は100mgまたは200mgのシメチジンを含有する。

投与形の例は、錠剤、カプセル剤またはロゼンジを包含する。

本発明の組成物は、嚥しゃく錠形、すなわち、嚥しゃくした場合、口中にて容易に崩壊する錠剤であってもよい。嚥しゃく錠では、シメチジンの苦しい旨味は、食感問題として、苦味をマスクする手段を備えていることが必要であることを意味する。苦味をマスクする1つの手段は、苦味をマスクするのに効果的であるが、シメチジンの生物学的利用性に有意に影響を及ぼさない量のコーティング剤でシメチジンを被覆することである。

特許平2-500747(3)

は、WO87/05804として公開された国際特許出願番号PCT/US87/00302中の引用を参照)として当業者に公知なタイプの合成または単合成ポリマーである。結晶性剤の例は、塩化カルボキレノナルセルロース、特に、クロスカルメロースナトリウム(Crosscarmellose sodium)およびクロスカルメロースカルシウム、架橋ポリビニルピロリドンのような高分子量重合剤および澱粉グリコール酸ナトリウムを包含する。

典型的には、崩壊剤は、顆粒の総重量に対して約0.5%(w/w)から約8%(w/w)、特に、約2%(w/w)の量を有する。

制酸剤を含有する顆粒は、乾式顆粒化法、例えば、ロール圧縮機または錠剤プレス機を用いて圧縮し、つづいて圧縮物を丸化することにより、低膨降性を有する顆粒を得る。かかる場合、顆粒化混合物は、通常、滑剤を含有しうる。滑剤の例は、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸塩およびステアリン酸である。

制酸剤は、典型的には、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムおよび共乾燥ゲル、例えば、

かかるコーティング剤の1つが、商品名オードラゲットB(Odragit B)で市販されているジメチルアミノエチルメタクリレート/メタクリル酸エステルのコポリマーである。英国特許出願番号8710985号および8710986号からの優先権を主張している共に係属中の特許出願(参考番号1940)によれば、シメチジンは、顆粒化剤として、シメチジンに対して2~20%(w/w)量のオードラゲットBを用いて顆粒化することができる。この範囲のオードラゲットBを充満して用いることにより、シメチジンの苦味はマスクされるが、分解特性およびそれによる生物学的利用性は許容されたままで維持する。

シメチジンおよび制酸剤含有顆粒の他に、本発明の固形投与形は、他の医薬成分剤を含有しうる。例えば、投与形を圧縮工程に付す場合、該投与形は、さらに、滑剤、典型的には、ステアリン酸またはステアリン酸塩、特に、ステアリン酸マグネシウムを含有することができる。

本発明の組成物はまた、添加甘味剤、例えば、アスパルテーム

(aspartame)、シクロサート(cyclamate)およびサッカリン、および
当業者に公知の着色剤およびフレーバー剤を含むうる。
本発明を以下の実施例に於いてさらに詳しく説明する。

実施例1100g吸レック錠

成分	mg/錠剤	%w/w
シメチジンブレン混合顆粒		
シメチジン	100.0	90.9
オードラギットE100*	10.0	9.1
別添剤(A1/Mg)顆粒		
直接圧縮ソルビトール	590.0	94.01
直接圧縮ラクトース		
結晶質	325.0	18.78
塊砕乾燥	325.0	18.78
クロスカルメロース		
ナトリウムタイプA	90.0	1.73

*塩化メチレンの40%w/v溶液として、顆粒化でシメチジンに添加した。付添は加工処理中にて喪失した。

**使用量は、原料の効力について調整した。

乾燥水酸化アルミニウムゲルの標準量は、A1₂O₃1錠に付
合117.5mgまたは水酸化アルミニウム(A1(OH)₃)錠に
付き180mgに等しい。

方法記述

塩化メチレン中、オードラギットE100の40%w/v溶液を、
混合しながらシメチジンに加え、顆粒が形成されるまでブレンダー
で、得られた顆粒を乾燥し、ついで18メッシュのスクリーンを介
してレーブする。

別添剤顆粒用の水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムおよび
他の成分を、12メッシュ(1.4)のスクリーンを介してレーブ
し、一緒に混合する。得られた混合物を回転式錠剤プレス上で圧縮
し、得られた圧縮物を12メッシュのスクリーンを用いてミル化する。
る。

待表平2-500717 (4)

乾燥水酸化アルミニウムゲル**	250.0	14.41
水酸化マグネシウム**	200.0	11.53
ステアリン酸マグネシウム	15.0	0.88
	1735.0	100.00

圧縮用錠剤混合物mg/錠剤

シメチジンブレン混合顆粒	110.0
別添剤(A1/Mg)顆粒	1735.0
アスパルテーム	8.0
ペパーミント	15.0
ソック・フルッチ(Twist Fruit)	5.0
スベアーミント	5.0
ラクトース	200.0
クロスカルメロースナトリウム	
タイプA	80.0
ステアリン酸マグネシウム	15.0
	2118.0

シメチジン顆粒、別添剤顆粒および顆粒化外成分をコンベレン
ダーに入れ、十分に混合する。得られた混合物を錠剤ブレンダーから
取り出し、適当なパンチを備えた適当な回転式錠剤プレス上で圧縮
する。

実施例2200g吸レック錠**成分**

シメチジンブレン混合顆粒	mg/錠剤	%w/w
シメチジン	200.0	90.9
オードラギットE100*	20.0	9.1
別添剤(A1/Mg)錠剤		
ソルビトール：直接圧縮グレード	295.0	94.01
ラクトース：直接圧縮グレード		
塊砕乾燥	162.5	18.78
結晶質	162.5	18.78
乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0	14.41

精製平2-500747(5)

水酸化マグネシウム	100.0	11.53
クロスカルメロース		
ナトリウムタイプA	15.0	1.73
ステアリン酸マグネシウム	<u>7.5</u>	<u>0.86</u>
	867.5	100.00

アスパルテーム	3.0
アニス	20.0
バタースコッチ	20.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>22.5</u> または <u>37.5</u>
合計	2048.0 2063.0

圧縮用錠剤混合物

成分

シメチジンブレ混合顆粒	220.0
制酸薬(A1/Mg)顆粒	867.5
乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0
水酸化マグネシウム	100.0
ソルビートル：直接圧縮グレード	295.0
ラクトース：直接圧縮グレード	
吸着乾燥	162.5
結晶質	162.5
クロスカルメロースナトリウム	
タイプA	45.0

※ 塩化メチレンの40%w/v溶液として、顆粒化までシメチジンに添加した。溶液は加工処理中に喪失した。

方法記載

シメチジンブレ混合顆粒および制酸薬顆粒は、前記実施例1の記載方法にしたがって製造した。ついで、シメチジン顆粒および制酸薬顆粒を残りの成分とブレンドし、適量の錠剤パンチ物およびダイを用いた回転式プレス上で圧縮した。以下の実施例3および4の原料は、同様な方法にて製造した。

実施例3

200mg錠剤

成分

シメチジンブレ混合顆粒	成分	%w/w
シメチジン	200.0	90.9
オードラゲットE100※	20.0	9.1
制酸薬(A1/Mg)顆粒	成分	%w/w
ソルビートル：直接圧縮グレード	590.0	34.01
ラクトース：直接圧縮グレード		
吸着乾燥	325.0	18.73
結晶質	325.0	18.73
乾燥水酸化アルミニウムゲル	250.0	14.41
水酸化マグネシウム	200.0	11.53
クロスカルメロース		
ナトリウムタイプA	30.0	1.73
ステアリン酸マグネシウム	<u>15.0</u>	<u>0.86</u>
	1735.0	100.00

制酸薬(A1/Mg)顆粒	1735.0
微結晶セルロース	
(アビスル(Avisel)PB102)※	200.0
アスパルテーム	10.0
アニス	20.0
バタースコッチ	20.0
ステアリン酸マグネシウム	<u>15.0</u>
合計	2220.0
※ 塩化メチレンの40%w/v溶液として、顆粒化までシメチジンに添加した。溶液は加工処理中に喪失した。	
※は、クロスカルメロースナトリウムタイプAおよびアビスルPB102は、同方共、ペンシルヴェニア州、フィラデルフィア、FMCコーポレーションから入手可能である。	

実施例4

100mg錠剤

圧縮用錠剤混合物

成分

シメチジンブレ混合顆粒	220.0
-------------	-------

成分

シノチレンプレ混合顆粒	kg/段別	%w/w
シノチレン	100.0	90.9
オードラゲット E 1000	10.0	9.1
制酸剤(A1/Mg)単位	kg/段別	%w/w
ラクトース：直接圧縮グレード		
珪藻乾燥	190.0	29.23
珪藻質	190.0	29.23
乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0	19.23
水酸化マグネシウム	100.0	15.88
クロスカルメロース		
ナトリウムタイプA	90.0	4.62
スタアリン酸マグネシウム	15.0	2.31
	860.0	100.00

圧縮用乾燥混合顆粒	kg/段別
シノチレンプレ混合顆粒	110.0
制酸剤(A1/Mg)単位	650.0

特表平2-500747(6)

乾燥水酸化アルミニウムゲル	125.0
水酸化マグネシウム	100.0
ソルビトール：直接圧縮グレード	590.0
ラクトース：直接圧縮グレード	
珪藻乾燥	190.0
珪藻質	190.0
クロスカルメロースナトリウム	
タイプA	90.0
アスパルテーム	3.0
アニス	20.0
バクテスコット	20.0
スタアリン酸マグネシウム	15.0
サッカリンナトリウム	6.0
合計	2048.0

4 塩化メタレンの40%w/v溶液として、顆粒化でシノチレンに添加した。溶液は加工処理中にて喪失した。

国際調査報告

PCT/JP 98/00350

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (Inventor's classification only)	
IPC: A 61 K 31/00; A 61 K 33/10; A 61 K 3/30; A 61 K 31/08	
2. FIELD OF INVENTION	
3. SUMMARY OF THE INVENTION	
4. BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS	
5. SEQUENCE OF NUMBERS OF FIGURES	
FIG. 1	FIG. 2
FIG. 3	FIG. 4
FIG. 5	FIG. 6
FIG. 7	FIG. 8
FIG. 9	FIG. 10
FIG. 11	FIG. 12
FIG. 13	FIG. 14
FIG. 15	FIG. 16
FIG. 17	FIG. 18
FIG. 19	FIG. 20
FIG. 21	FIG. 22
FIG. 23	FIG. 24
FIG. 25	FIG. 26
FIG. 27	FIG. 28
FIG. 29	FIG. 30
FIG. 31	FIG. 32
FIG. 33	FIG. 34
FIG. 35	FIG. 36
FIG. 37	FIG. 38
FIG. 39	FIG. 40
FIG. 41	FIG. 42
FIG. 43	FIG. 44
FIG. 45	FIG. 46
FIG. 47	FIG. 48
FIG. 49	FIG. 50
FIG. 51	FIG. 52
FIG. 53	FIG. 54
FIG. 55	FIG. 56
FIG. 57	FIG. 58
FIG. 59	FIG. 60
FIG. 61	FIG. 62
FIG. 63	FIG. 64
FIG. 65	FIG. 66
FIG. 67	FIG. 68
FIG. 69	FIG. 70
FIG. 71	FIG. 72
FIG. 73	FIG. 74
FIG. 75	FIG. 76
FIG. 77	FIG. 78
FIG. 79	FIG. 80
FIG. 81	FIG. 82
FIG. 83	FIG. 84
FIG. 85	FIG. 86
FIG. 87	FIG. 88
FIG. 89	FIG. 90
FIG. 91	FIG. 92
FIG. 93	FIG. 94
FIG. 95	FIG. 96
FIG. 97	FIG. 98
FIG. 99	FIG. 100
FIG. 101	FIG. 102
FIG. 103	FIG. 104
FIG. 105	FIG. 106
FIG. 107	FIG. 108
FIG. 109	FIG. 110
FIG. 111	FIG. 112
FIG. 113	FIG. 114
FIG. 115	FIG. 116
FIG. 117	FIG. 118
FIG. 119	FIG. 120
FIG. 121	FIG. 122
FIG. 123	FIG. 124
FIG. 125	FIG. 126
FIG. 127	FIG. 128
FIG. 129	FIG. 130
FIG. 131	FIG. 132
FIG. 133	FIG. 134
FIG. 135	FIG. 136
FIG. 137	FIG. 138
FIG. 139	FIG. 140
FIG. 141	FIG. 142
FIG. 143	FIG. 144
FIG. 145	FIG. 146
FIG. 147	FIG. 148
FIG. 149	FIG. 150
FIG. 151	FIG. 152
FIG. 153	FIG. 154
FIG. 155	FIG. 156
FIG. 157	FIG. 158
FIG. 159	FIG. 160
FIG. 161	FIG. 162
FIG. 163	FIG. 164
FIG. 165	FIG. 166
FIG. 167	FIG. 168
FIG. 169	FIG. 170
FIG. 171	FIG. 172
FIG. 173	FIG. 174
FIG. 175	FIG. 176
FIG. 177	FIG. 178
FIG. 179	FIG. 180
FIG. 181	FIG. 182
FIG. 183	FIG. 184
FIG. 185	FIG. 186
FIG. 187	FIG. 188
FIG. 189	FIG. 190
FIG. 191	FIG. 192
FIG. 193	FIG. 194
FIG. 195	FIG. 196
FIG. 197	FIG. 198
FIG. 199	FIG. 200
FIG. 201	FIG. 202
FIG. 203	FIG. 204
FIG. 205	FIG. 206
FIG. 207	FIG. 208
FIG. 209	FIG. 210
FIG. 211	FIG. 212
FIG. 213	FIG. 214
FIG. 215	FIG. 216
FIG. 217	FIG. 218
FIG. 219	FIG. 220
FIG. 221	FIG. 222
FIG. 223	FIG. 224
FIG. 225	FIG. 226
FIG. 227	FIG. 228
FIG. 229	FIG. 230
FIG. 231	FIG. 232
FIG. 233	FIG. 234
FIG. 235	FIG. 236
FIG. 237	FIG. 238
FIG. 239	FIG. 240
FIG. 241	FIG. 242
FIG. 243	FIG. 244
FIG. 245	FIG. 246
FIG. 247	FIG. 248
FIG. 249	FIG. 250
FIG. 251	FIG. 252
FIG. 253	FIG. 254
FIG. 255	FIG. 256
FIG. 257	FIG. 258
FIG. 259	FIG. 260
FIG. 261	FIG. 262
FIG. 263	FIG. 264
FIG. 265	FIG. 266
FIG. 267	FIG. 268
FIG. 269	FIG. 270
FIG. 271	FIG. 272
FIG. 273	FIG. 274
FIG. 275	FIG. 276
FIG. 277	FIG. 278
FIG. 279	FIG. 280
FIG. 281	FIG. 282
FIG. 283	FIG. 284
FIG. 285	FIG. 286
FIG. 287	FIG. 288
FIG. 289	FIG. 290
FIG. 291	FIG. 292
FIG. 293	FIG. 294
FIG. 295	FIG. 296
FIG. 297	FIG. 298
FIG. 299	FIG. 300
FIG. 301	FIG. 302
FIG. 303	FIG. 304
FIG. 305	FIG. 306
FIG. 307	FIG. 308
FIG. 309	FIG. 310
FIG. 311	FIG. 312
FIG. 313	FIG. 314
FIG. 315	FIG. 316
FIG. 317	FIG. 318
FIG. 319	FIG. 320
FIG. 321	FIG. 322
FIG. 323	FIG. 324
FIG. 325	FIG. 326
FIG. 327	FIG. 328
FIG. 329	FIG. 330
FIG. 331	FIG. 332
FIG. 333	FIG. 334
FIG. 335	FIG. 336
FIG. 337	FIG. 338
FIG. 339	FIG. 340
FIG. 341	FIG. 342
FIG. 343	FIG. 344
FIG. 345	FIG. 346
FIG. 347	FIG. 348
FIG. 349	FIG. 350
FIG. 351	FIG. 352
FIG. 353	FIG. 354
FIG. 355	FIG. 356
FIG. 357	FIG. 358
FIG. 359	FIG. 360
FIG. 361	FIG. 362
FIG. 363	FIG. 364
FIG. 365	FIG. 366
FIG. 367	FIG. 368
FIG. 369	FIG. 370
FIG. 371	FIG. 372
FIG. 373	FIG. 374
FIG. 375	FIG. 376
FIG. 377	FIG. 378
FIG. 379	FIG. 380
FIG. 381	FIG. 382
FIG. 383	FIG. 384
FIG. 385	FIG. 386
FIG. 387	FIG. 388
FIG. 389	FIG. 390
FIG. 391	FIG. 392
FIG. 393	FIG. 394
FIG. 395	FIG. 396
FIG. 397	FIG. 398
FIG. 399	FIG. 400
FIG. 401	FIG. 402
FIG. 403	FIG. 404
FIG. 405	FIG. 406
FIG. 407	FIG. 408
FIG. 409	FIG. 410
FIG. 411	FIG. 412
FIG. 413	FIG. 414
FIG. 415	FIG. 416
FIG. 417	FIG. 418
FIG. 419	FIG. 420
FIG. 421	FIG. 422
FIG. 423	FIG. 424
FIG. 425	FIG. 426
FIG. 427	FIG. 428
FIG. 429	FIG. 430
FIG. 431	FIG. 432
FIG. 433	FIG. 434
FIG. 435	FIG. 436
FIG. 437	FIG. 438
FIG. 439	FIG. 440
FIG. 441	FIG. 442
FIG. 443	FIG. 444
FIG. 445	FIG. 446
FIG. 447	FIG. 448
FIG. 449	FIG. 450
FIG. 451	FIG. 452
FIG. 453	FIG. 454
FIG. 455	FIG. 456
FIG. 457	FIG. 458
FIG. 459	FIG. 460
FIG. 461	FIG. 462
FIG. 463	FIG. 464
FIG. 465	FIG. 466
FIG. 467	FIG. 468
FIG. 469	FIG. 470
FIG. 471	FIG. 472
FIG. 473	FIG. 474
FIG. 475	FIG. 476
FIG. 477	FIG. 478
FIG. 479	FIG. 480
FIG. 481	FIG. 482
FIG. 483	FIG. 484
FIG. 485	FIG. 486
FIG. 487	FIG. 488
FIG. 489	FIG. 490
FIG. 491	FIG. 492
FIG. 493	FIG. 494
FIG. 495	FIG. 496
FIG. 497	FIG. 498
FIG. 499	FIG. 500
FIG. 501	FIG. 502
FIG. 503	FIG. 504
FIG. 505	FIG. 506
FIG. 507	FIG. 508
FIG. 509	FIG. 510
FIG. 511	FIG. 512
FIG. 513	FIG. 514
FIG. 515	FIG. 516
FIG. 517	FIG. 518
FIG. 519	FIG. 520
FIG. 521	FIG. 522
FIG. 523	FIG. 524
FIG. 525	FIG. 526
FIG. 527	FIG. 528
FIG. 529	FIG. 530
FIG. 531	FIG. 532
FIG. 533	FIG. 534
FIG. 535	FIG. 536
FIG. 537	FIG. 538
FIG. 539	FIG. 540
FIG. 541	FIG. 542
FIG. 543	FIG. 544
FIG. 545	FIG. 546
FIG. 547	FIG. 548
FIG. 549	FIG. 550
FIG. 551	FIG. 552
FIG. 553	FIG. 554
FIG. 555	FIG. 556
FIG. 557	FIG. 558
FIG. 559	FIG. 560
FIG. 561	FIG. 562
FIG. 563	FIG. 564
FIG. 565	FIG. 566
FIG. 567	FIG. 568
FIG. 569	FIG. 570
FIG. 571	FIG. 572
FIG. 573	FIG. 574
FIG. 575	FIG. 576
FIG. 577	FIG. 578
FIG. 579	FIG. 580
FIG. 581	FIG. 582
FIG. 583	FIG. 584
FIG. 585	FIG. 586
FIG. 587	FIG. 588
FIG. 589	FIG. 590
FIG. 591	FIG. 592
FIG. 593	FIG. 594
FIG. 595	FIG. 596
FIG. 597	FIG. 598
FIG. 599	FIG. 600
FIG. 601	FIG. 602
FIG. 603	FIG. 604
FIG. 605	FIG. 606
FIG. 607	FIG. 608
FIG. 609	FIG. 610
FIG. 611	FIG. 612
FIG. 613	FIG. 614
FIG. 615	FIG. 616
FIG. 617	FIG. 618
FIG. 619	FIG. 620
FIG. 621	FIG. 622
FIG. 623	FIG. 624
FIG. 625	FIG. 626
FIG. 627	FIG. 628
FIG. 629	FIG. 630
FIG. 631	FIG. 632
FIG. 633	FIG. 634
FIG. 635	FIG. 636
FIG. 637	FIG. 638
FIG. 639	FIG. 640
FIG. 641	FIG. 642
FIG. 643	FIG. 644
FIG. 645	FIG. 646
FIG. 647	FIG. 648
FIG. 649	FIG. 650
FIG. 651	FIG. 652
FIG. 653	FIG. 654
FIG. 655	FIG. 656
FIG. 657	FIG. 658
FIG. 659	FIG. 660
FIG. 661	FIG. 662
FIG. 663	FIG. 664
FIG. 665	FIG. 666
FIG. 667	FIG. 668
FIG. 669	FIG. 670
FIG. 671	FIG. 672
FIG. 673	FIG. 674
FIG. 675	FIG. 676
FIG. 677	FIG. 678
FIG. 679	FIG. 680
FIG. 681	FIG. 682
FIG. 683	FIG. 684
FIG. 685	FIG. 686
FIG. 687	FIG. 688
FIG. 689	FIG. 690
FIG. 691	FIG. 692
FIG. 693	FIG. 694
FIG. 695	FIG. 696
FIG. 697	FIG. 698
FIG. 699	FIG. 700
FIG. 701	FIG. 702
FIG. 703	FIG. 704
FIG. 705	FIG. 706
FIG	

特表平2-500747(7)

国際調査報告

GB 8800315
SA 28011

This report contains information which is the property of the United States Patent and Trademark Office. It is loaned to you for your information and is not to be distributed outside your organization. The information contained herein is the property of the United States Patent and Trademark Office. It is loaned to you for your information and is not to be distributed outside your organization.

Patent application number	Publication date	Patent family members	Publication date
JP-A- 0001000	22-08-79	JP-A- 04110022	14-08-79
		AU-A- 0391179	14-08-79
		GB-A- 1401011	04-11-81
		CA-A- 1337418	02-09-88
		AU-B- 525122	21-10-88
EP-A- 0138140	04-01-81	NO-A- 0501056	25-04-86
		AU-A- 0503904	07-05-88
		JP-T- 01900228	06-02-85
		AU-B- 060808	09-04-87
		DE-A- 3467703	07-01-88
		CA-A- 1228149	19-07-88
FR-B- 6885	21-04-88	NL-A- 0617127	07-04-87
		US-A- 4801871	17-03-70
		DE-A- 690677	01-04-87
		DE-A- 3818200	08-04-71
		FR-A- 1815041	
		GB-A- 1189240	

For more details about this patent, see Official Gazette of the European Patent Office No. 11/88

第1頁の続き

④発明者

レオナルド、グラハム・スタン
レイイギリス国イングランド、ハートフォードシャー・エイエル4・9
アールエヌ、セント・アルバンス、マーシャルスウィック、ヘイゼル
メア・ロード60番